



TITLE:

# 浸潤性膀胱癌およびリンパ節転移を有する膀胱癌に対するM-VAC療法の治療成績

AUTHOR(S):

井川, 幹夫; 植木, 哲裕; 上田, 光孝; 岡田, 克彦; 碓井, 亜; 大西, 喜夫; 久米, 隆; ... 平山, 多秋; 福重, 満; 白石, 恒雄

---

CITATION:

井川, 幹夫 ...[et al]. 浸潤性膀胱癌およびリンパ節転移を有する膀胱癌に対するM-VAC療法の治療成績. 泌尿器科紀要 1989, 35(8): 1323-1327

ISSUE DATE:

1989-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116644>

RIGHT:

## 浸潤性膀胱癌およびリンパ節転移を有する 膀胱癌に対する M-VAC 療法の治療成績

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 碓井 亜教授)

井川 幹夫, 植木 哲裕, 上田 光孝

岡田 克彦, 碓井 亜

庄原赤十字病院泌尿器科 (部長: 大西喜夫)

大 西 喜 夫

梶川病院泌尿器科 (部長: 久米 隆)

久 米 隆

中国労災病院泌尿器科 (部長: 榊知果夫)

榊 知 果 夫

島根県立中央病院泌尿器科 (部長: 石野外志勝)

石 野 外 志 勝

双三中央病院泌尿器科 (部長: 中津 博)

中 津 博

尾道総合病院泌尿器科 (部長: 児玉光人)

児 玉 光 人

中電病院泌尿器科 (部長: 北野太路)

北 野 太 路

広島鉄道病院泌尿器科 (部長: 鵜飼麟三)

鵜 飼 麟 三

広島総合病院泌尿器科 (部長: 藤井元広)

藤 井 元 広

北九州総合病院泌尿器科 (部長: 広本宣彦)

広 本 宣 彦

マツダ病院泌尿器科 (部長: 中野 博)

中 野 博

安佐市民病院泌尿器科 (部長: 田戸 治)

田 戸 治

国立福山病院泌尿器科 (部長: 松木 暁)

畑 地 康 助, 松 木 暁

国立呉病院泌尿器科 (部長: 平山多秋)

小 野 浩, 平 山 多 秋

県立広島病院泌尿器科 (部長: 福重 満)

福 重 満

松山赤十字病院泌尿器科 (部長: 白石恒雄)

白 石 恒 雄

## M-VAC CHEMOTHERAPY FOR THE PATIENTS WITH LYMPH NODES METASTASES AND/OR LOCALLY ADVANCED BLADDER CARCINOMA

Mikio IGAWA, Tetsuhiro UEKI, Mitsutaka UEDA,

Katsuhiko Okada and Tsuguru USUI

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine*

Yoshio OHNISHI

*From the Department of Urology,  
Shobara Red Cross Hospital*

Takashi KUME

*From the Department of Urology, Kajikawa Hospital*

Chikao MASU

*From the Department of Urology,  
Chugoku Rosai Hospital*

Toshikatsu ISHINO

*From the Department of Urology,  
Shimane Prefectural Central Hospital*

Hiroshi NAKATSU

*From the Department of Urology,  
Futami Central Hospital*

Mitsuto KODAMA

*From the Department of Urology,  
Onomichi General Hospital*

Taiji KITANO

*From the Department of Urology, Chuden Hospital*

Rinzo UKAI

*From the Department of Urology, Hiroshima  
Hospital of West Japan Railway Company*

Motohiro FUJII

*From the Department of Urology,  
Hiroshima General Hospital*

Nobuhiko HIROMOTO

*From the Department of Urology,  
Kitakyushu General Hospital*

Hiroshi NAKANO

*From the Department of Urology,  
Mazda Hospital*

Osamu TADO

*From the Department of Urology,  
Hiroshima City Asa Hospital*

Kousuke HATACHI and Satoru MATSUKI

*From the Department of Urology,  
Fukuyama National Hospital*

Hiroshi ONO and Masaaki HIRAYAMA

*From the Department of Urology,  
Kure National Hospital*

Mitsuru FUKUSHIGE

*From the Department of Urology,  
Hiroshima Prefectural Hospital*

Tsuneo SHIRAISHI

*From the Department of Urology,  
Matsuyama Red Cross Hospital*

Sixteen patients with lymph nodes metastases and/or locally advanced bladder carcinoma were treated with a combination chemotherapy regimen consisting of methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin (M-VAC) from November 1986 through September 1988. There were 14 men and 2 women. The median age was 61.9 years, with a range from 43 to 81 years.

Complete response (CR) was observed in 6 of 16 patients (38%), partial response (PR) was confirmed in 5 of 16 patients (31%), and overall response rate was 69%. Median duration of response was 10.3 and 5.2 months in CR and PR patients, respectively. The myelosuppression with this regimen was tolerable.

This study demonstrates that the M-VAC regimen is effective in the invasive bladder carcinoma with or without lymph nodes metastases. However, the duration of response is relatively short, and the true long-term benefits of this regimen remain to be determined.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1323-1327, 1989)

**Key words:** Invasive bladder carcinoma, Lymph nodes metastases, M-VAC regimen

## 緒 言

進行性膀胱癌に対する治療として局所進展腫瘍には放射線療法や手術療法を、転移巣に対しては化学療法が主に行われてきたが、cis-platinum (CDDP) を含む多剤併用化学療法の治療成績が向上した結果<sup>1,2)</sup>, 化学療法は局所進展癌に対してもその果たす役割は大きいと考えられる。今回、浸潤性膀胱癌、あるいはリンパ節転移を有する膀胱癌症例を対象として、methotrexate (MTX), vinblastine (VLB), adriamycin (ADM) および CDDP 4 剤併用の M-VAC 療法を施行する機会を得たので、その治療成績を報告する。

## 対象および方法

### 1. 対象

対象は1986年11月より1988年9月までの1年11カ月間に広島大学医学部泌尿器科および関連施設において入院加療を行った浸潤性膀胱癌またはリンパ節転移を有する膀胱癌16症例である。性別は男14例、女2例、年齢分布は43歳から81歳まで、平均61.9歳であった。

臨床病期は T0-2N4M0 が4例、T3N0-4M0 が7例、T4N0-4M0 が5例であり、組織型は不明の1例を除き、移行上皮癌が13例、移行上皮癌と扁平上皮癌の混在が1例、未分化癌が1例、組織学的異型度は G2 が2例、G3 が13例であった。performance status (PS) は0が7例、1が2例、2が6例、3が1例であった。前治療は TUR が2例、膀胱部分切除術が1例、膀胱全摘除術が4例、放射線療法が8例、CDDP を含む多剤併用化学療法が5例であった。

### 2. 方法

各薬剤の投与法は Sternberg ら<sup>3,4)</sup>の方法に準じて行い、2日目の CDDP 投与前後には十分な輸液と利尿剤の投与で尿量を確保、制吐の目的で、ステロイド等を使用した。病巣の評価は膀胱では内視鏡検査、膀胱造影、経尿道的超音波断層検査、CT、TUR-biopsy, cold cup biopsy により、リンパ節については超音波断層検査、CT により行った。効果の判定は日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準<sup>5)</sup>に従った。副作用は末梢血等の臨床検査値の推移に加え、おもな自覚的副作用は日本癌治療学会固形がん化学療法効果増

Table 1. Extent of disease and response

Disease	No.Pts.evaluable	Response				CR+PR(%)
		CR	PR	NC	PD	
Bladder	11	3	4	3	1	7(64)
Lymph nodes	7	4	2	0	1	6(86)

強の判定基準の記載様式<sup>6)</sup>に準じて, その程度を点数化して評価した. 白血球数, 血小板数および自覚的副作用については3サイクルまで各サイクルごとに検討を行った.

## 結 果

本療法の施行サイクル数は1~4回, 平均2.6回で, 1日目および2日目の薬剤を減量投与したものが5例, 規定用量投与したものは11例, 15日, 22日目のMTX, VLBの投与を行ったものは10例, 投与を中止したものは6例であり, 原法通りの薬剤投与が可能であったものは7例であった.

### 1. 治療効果と予後 (Table 1, 2)

原発巣である膀胱の病変の評価が可能な症例は11例

であった. これらの奏効度はCR 3例, PR 4例, NC 3例, PD 1例であり, 奏効率は64%であった. CRの3例はいずれもTUR-biopsyにより病理学的に確認した. PR 4例のうち1例ではTURで残存腫瘍を切除した. NC 3例では2例に膀胱部分切除術, 1例に膀胱全摘除術を施行した.

リンパ節転移7例の奏効度はCR 4例, PR 2例, PD 1例で奏効率は86%であった.

全例の総合奏効度はCRが6例, PRが5例, NCが3例, PDが2例であり, 奏効率は69%であった. 奏効期間はCR症例では8~14カ月, 平均10.3カ月, PR症例では3~7カ月, 平均5.2カ月である. なおCRの1例が10カ月, 残存腫瘍のTURを施行したPRの1例が6カ月目にそれぞれ膀胱腔内に腫瘍の再発が認められた.

CRの6例では1例が他因死, 残り5例が生存, 生存期間は7~14カ月で, 平均10.4カ月である. PRの5例では1例が7カ月目に上腸間膜動脈血栓症で死亡, 残り4例は生存, 生存期間は2~6カ月, 平均3.6カ月である. NCの3例は, 2カ月, 7カ月, 8カ月生存, PDの2例は2カ月, 3カ月目にいずれも死亡している.

### 2. 副作用 (Table 3, 4)

白血球数の最低値の平均はサイクルごとに軽度上昇の傾向が認められ, 血小板数の最低値の平均は第3サ

Table 2. Results of M-VAC regimen

	Response			
	CR	PR	NC	PD
No.Pts.	6*	5*	3	2
Median duration of response(mos.)	10.3	5.2		
No.of alive pts.	5	4	3	0
Median survival(mos.)	10.5	5	5.7	2.5

\*Response rate:69%

Table 3. Hematological toxicity

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3
No.Pts.evaluable	16	15	9
White blood count nadir (cells/mm <sup>3</sup> )			
Median	1,813	2,080	2,478
Range	400-4,200	300-4,200	1,200-3,600
Median days to nadir	13.8	12.5	16.2*
Platelets nadir(x10 <sup>4</sup> cells/mm <sup>3</sup> )			
Median	13.5	13.2	16.0
Range	1.7-29.9	2.3-26.8	3.7-25.4
Median days to nadir	13.3	12.4	9.1*
Cycle interval(days)			
Median	37.7	42.3	
Range	28-91	28-60	

\*P<0.05

Table 4. Toxic symptoms

Symptoms (score)	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3
No.Pts.evaluable	16	15	9
Mucositis (0-4)	0.0*	0.60*	0.33
Appetite loss (0-3)	1.50	1.47	1.22
Nausea & vomiting (0-3)	1.13	0.87	0.78
Loss of hair (0-3)	1.56	1.87	1.78

\*P&lt;0.05

イクルで高かった。最低値までの日数は白血球では第3サイクルで長く、一方血小板ではサイクルを重ねるごとに短縮し、第3サイクルにおいては血小板の最低値となるまでの日数が白血球のそれよりも有意に短かった ( $P<0.05$ )。主要な自覚的副作用のうち、口内炎は第1サイクルではみられず、第2サイクルでは0.60と第1サイクルよりも有意にスコアが高かった ( $P<0.05$ )。食欲不振、嘔気・嘔吐はサイクルを追うにしたがい、低下する傾向がみられた。

## 考 察

浸潤性膀胱癌に対する治療は手術療法あるいは放射線療法の単独、併用療法が行われてきた。しかしながら最終的には2/3以上の患者が転移性腫瘍により死亡している<sup>7)</sup>。したがって高異型度・高浸潤度の膀胱癌の患者においては局所病変の他にすでに全身的な病変を有し<sup>8)</sup>、微小転移は初診の段階ですでに存在していると考えられており<sup>9,10)</sup>、効果的な化学療法が必要と思われる。化学療法の中でも MTX, VLB, ADM, CDDP 4剤併用の M-VAC 療法については優れた治療成績が報告されており<sup>3,4)</sup>、浸潤性膀胱癌、あるいはリンパ節転移を有する膀胱癌に対する本療法の効果が期待される。

評価可能な膀胱原発巣に対する本療法の奏効率は73%と報告されている<sup>4)</sup>が、自験例では CR 3例、PR 4例で、奏効率64%と若干低値であった。CR の3例はいずれも TUR-biopsy により病理学的に確認、PR の4例中1例は TUR により残存腫瘍は切除され、Van Oosterom らの response criteria<sup>11)</sup> によれば pCR が3例、CRs が1例、cPR が3例となる。手術療法と化学療法の併用、とくに化学療法を neo-adjuvant therapy として行う機会が増えた現在、この効果判定基準に準じて効果を評価する必要性が増加するものと考えられる。リンパ節転移の奏効度は CR が4例 (57%)、PR が2例 (29%) で、奏効率は86%であり、報告されている66~90%<sup>4)</sup>と同等で、優れた

成績であった。リンパ節転移が存在することは予後不良を示す一つの因子とされている<sup>12)</sup>が、本療法の優れた効果からリンパ節転移症例においては十分に予後の改善が期待されるところである。自験例における本療法の総合奏効度は原発巣である膀胱、リンパ節転移に対する良好な効果を反映して、CR が6例、PR が5例で奏効率は69%を示し、浸潤性膀胱癌に対する本療法の報告の63%<sup>3)</sup>に比してやや優れた成績であった。しかし効果の平均持続期間は CR 例では10.3カ月、PR 例では5.2カ月で、CR、PR の各1例で、10カ月目、6カ月目に膀胱腔内再発が認められ、本療法の効果の持続期間が比較的短い症例もあることがうかがわれた。予後については奏効例では2例が死亡しているが、他因死であり、PD の2例は癌死している。しかしまだ観察期間は短く、奏効期間、予後については今後の経過観察を要するものであろう。

副作用は強い骨髄抑制が問題とされ<sup>4)</sup>、自験例においても白血球数、血小板数の低下がみられたが、最低値の平均は白血球では2,000/mm<sup>3</sup>前後、血小板は13万/mm<sup>3</sup>以上と骨髄抑制は臨床的に十分対応可能であった。自覚的副作用のうち、主として MTX に起因すると思われる口内炎は第2サイクルから出現するのが特徴的であり、食欲不振、嘔気・嘔吐のスコアはサイクルを重ねるにしたがって、低下する傾向がみられ、いわゆる慣れの現象があるものと推測された。

自験例の治療成績から、浸潤性膀胱癌あるいはリンパ節転移を有する膀胱癌症例に対し、本療法の優れた効果を有することが示された。これは病巣により本療法に対する感受性が異なり、膀胱原発巣、リンパ節転移巣は感受性が高く、また自験例では PS が良好な症例が多く、比較的原法に忠実な薬剤投与が可能であったことも一因として考えられる。また本療法は浸潤性膀胱癌に対する neo-adjuvant therapy としての有用性が示され<sup>3)</sup>、膀胱温存の可能性を高めると共に、すでに存在していると推測される微小転移に対する効果も期待される。neo-adjuvant therapy として早期に

化学療法を施行する根拠として, 抗癌剤に抵抗を示す細胞集団が出現する前に, 癌細胞数を減少させ, 治療に抵抗性を示す機序を克服することが挙げられている<sup>13)</sup>. しかし臨床的に明瞭となった遠隔臓器転移巣, なかでも骨転移巣に対する本療法の効果は満足できるものではなく<sup>14)</sup>, 本療法が微小転移に効果を有するか否かは現段階では明かでない. 浸潤性膀胱癌およびリンパ節転移を有する膀胱癌症例において認められた優れた臨床効果が予後の改善に結びつき, 本療法が真に有用であるか否かについては今後の検討が必要と考えられた.

## 結 語

浸潤性膀胱癌あるいはリンパ節転移を有する膀胱癌16例を対象として, M-VAC 療法を施行し, 奏効率69%の治療成績を得た. 奏効期間の平均はCR 例では10.3カ月, PR 例では5.2カ月であった. 本療法に伴う骨髄抑制, 自覚的副作用は許容範囲内であった.

## 文 献

- 1) Stoter G: Chemotherapy for metastatic bladder carcinoma. *World J Urol* 3: 110-114, 1985
- 2) Yagoda A: Chemotherapy of urothelial tract tumors. *Cancer* 60: 574-585, 1987
- 3) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC, Morse MJ and Whitmore WF: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 133: 403-407, 1985
- 4) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED Jr, Bander N, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Lipperman R, Fair WR and Whitmore WF Jr: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 139: 461-469, 1988
- 5) 小山善之, 斉藤達雄: 日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準. *日癌治療会誌* 21: 931-942, 1986
- 6) 小山善之, 斉藤達雄: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強判定基準. *日癌治療会誌* 21: 943-953, 1986
- 7) Messing E and deKernion JB: Chemotherapy of bladder cancer. In: *Bladder Cancer*. Edited by Zingg EJ and Wallace DMA. pp. 235-262, Springer-Verlag, Berlin 1985
- 8) Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Bosl G, Morse MJ, Sogani PC, Watson RC, Dershaw DD, Reuter V, Geller N, Hollander PS, Vaughan ED Jr, Whitmore WF Jr and Fair WR: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 139: 470-474, 1988
- 9) Cummings KB, Shipley WU, Einstein AB and Cutler SJ: Current concepts in the management of patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Oncol* 6: 220-228, 1979
- 10) Skinner DG: Current perspectives in the management of high grade invasive bladder cancer. *Cancer* 45: 1866-1874, 1980
- 11) Van Oosterom AT, Akaza H, Hall R, Hirano Y, Jones WG, Matsumura Y, Raghavan D, Tannock IF and Yagoda A: Response criteria phase II/phase III invasive bladder cancer. In: *Developments in Bladder Cancer*. Edited by Denis L, Nijima T, Prout G and Schroeder FH. pp. 301-310, Alan R. Liss, Inc, New York, 1986
- 12) Heney NM, Proppe K, Prout GR Jr, Griffin PP and Shipley WU: Invasive bladder cancer: tumor configuration, lymphatic invasion and survival. *J Urol* 130: 895-897, 1983
- 13) Raghavan D: Pre-emptive (neo-adjuvant) intravenous chemotherapy for invasive bladder cancer. *Br J Urol* 61: 1-8, 1988
- 14) 井川幹夫, 植木哲裕, 上田光孝, 岡田克彦, 碓井亜: 膀胱癌遠隔臓器転移症例に対するM-VAC療法の治療成績, 西日泌尿 印刷中  
(1988年3月9日迅速掲載受付)